Aus der Blutbank
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Charlottenburg

(Leiter: Professor Dr. med. Immo Hoppe)

IMMUNGENETISCHE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN AN HLA-B 27 NEGATIVEN UND POSITIVEN BECHTEREW-PATIENTEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ulrich Schneider
Berlin

1985

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

Aus der Blutbank
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Charlottenburg

(Leiter: Professor Dr. med. Immo Hoppe)

IMMUNGENETISCHE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN AN HLA-B 27 NEGATIVEN UND POSITIVEN BECHTEREW-PATIENTEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ulrich Schneider
Berlin

1985

Referent: Prof. Dr. med. I. Hoppe

Korreferent: Prof. Dr. med. T. Diamantstein

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 28. Juni 1985

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.0	EINLEITUNG	5
2.0	MATERIAL UND METHODEN	8
2.1.1	Patientengruppen	8
2.1.2	Kontrollgruppen	10
2.1.3	Diagnostische AS-Kriterien	10
2.2	Serologische Untersuchungsmethoden	12
2.2.1	HLA-A-, -B-, -C-Typisierung	12
2.2.1.1	Blutentnahme und Separation der Lymphozyten	12
2.2.1.2	Zweistufentest nach TERASAKI	13
2.2.1.3	Ablesung und Auswertung	14
2.2.2	HLA-DR-Typisierung	15
2.2.2.1	Blutentnahme und Separation der Lymphozyten	15
2.2.2.2	Die TCF-Technik	16
2.2.2.3	Ablesung und Auswertung	17
2.2.3	Antiseren	17
2.3	Statistische Methode	19
3.0	ERGEBNISSE	20
3.1	Geschlechtsverteilung	20
3.2	Manifestationsalter, Alter bei Diagnose und Zeitraum von Erkrankungsbeginn bis zur Diagnosestellung	20
3.2.1	Unterschiede abhängig vom HLA-B27-Nachweis	20
3.2.2	Unterschiede abhängig vom Geschlecht	21
3.3	Auswertung der ROM-Kriterien	23
3.3.1	Unterschiede abhängig vom HLA-B27-Nachweis	23
3.3.2	Unterschiede abhängig vom Geschlecht	23
3.4	Auswertung der AS-Nebenkriterien	23
3.4.1	Unterschiede abhängig vom HLA-B27-Nachweis	23
3.4.2	Unterschiede abhängig vom Geschlecht	24

Seite

3.5	Auswertung zusätzlicher Röntgenzeichen	24
3.5.1	Unterschiede abhängig vom HLA-B27-Nachweis	24
3.5.2	Unterschiede abhängig vom Geschlecht	25
3.6	Vergleich der HLA-A,B,C,DR- und -DQ-Antigenfrequenzen	25
3.6.1	HLA-B27-positive Patienten und Kontrollen	25
3.6.2	HLA-B27-negative Patienten und Kontrollen	26
3.6.3	HLA-B27-positive und negative Patienten	26
4.0	DISKUSSION	28
5.0	ZUSAMMENFASSUNG	36
6.0	TABELLEN	37
7.0	LITERATUR	51
8.0	LEBENSLAUF	61

1.0 Einleitung

Der Haupthistokompatiblitätslocus ist bei Menschen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 lokalisiert und in vier Genorte (HLA-A, -B, -C und -D/DR) unterteilt. Jeder dieser Loci ist durch eine Vielzahl verschiedener Allele charakterisiert. Die Vererbung der HLA-A, -B, -C und -D/DR-Gene erfolgt in einem kodominanten Erbgang. Wegen ihrer engen Kopplung auf demselben Chromosom werden sie "en bloc" vererbt.

In Familien mit Rekombinationen zwischen HLA-B und -D-Locus segregieren die HLA-DR- mit den HLA-D-Antigenen (1,2). Ferner zeigte es sich in nichtverwandten Populationen, daß HLA-DR-Antigene hochgradig mit bestimmten HLA-D-Antigenen assoziiert sind (35, 41, 42). So erscheint es zum jetzigen Zeitpunkt als wahrscheinlich, daß HLA-D- und HLA-DR-Typisierung dieselben Genprodukte erfassen.

Ausgehend von Forschungsergebnissen bei der Maus wird auch beim Menschen das Vorhandensein von Genorten für die Immunantwort sowie für eine individuelle Krankheitsempfänglichkeit angenommen (6, 37, 38, 39), die eng mit dem HLA-B- und insbesondere mit dem HLA-D/DR-Locus gekoppelt sind. Aufgrund von Kopplungsungleichgewichten stellen einzelne HLA-B- bzw. -D/DR-Antigene Indikatoren für eine bestimmte Krankheitsdisposition dar ("HLA-assoziierte Krankheiten") (31, 58, 60).

Gemeinsame Merkmale aller HLA-assoziierten Erkrankungen sind eine unbekannte Ätiologie, eine unklare Pathogenese, eine mehr oder weniger ausgeprägte familiäre Häufung, die Bevorzugung eines Geschlechts sowie eine Abnormali-

tät der zellulären und humoralen Immunleistung. Die Vererbung der wahrscheinlich polygen und multifaktoriell bedingten Erkrankungen folgt nicht dem einfachen MENDELschen Gesetz und zeigt eine inkomplette Penetranz (1, 9, 30, 44).

Allgemein gilt HLA-B 27 als disponierender Faktor zu bestimmten rheumatischen Erkrankungen. Einen hohen diagnostischen Wert hat sein Nachweis bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis (AS) (Morbus Strümpell-Marie-Bechterew). Das Antigen wird bei ca. 90 - 95 % aller Erkrankten gefunden, bei ca. 40 - 52 % der Angehörigen 1. Grades von AS-Erkrankten, in der Normalbevölkerung jedoch nur in 6 - 8 % (4, 14, 17, 54).

Untersuchungen am Genlocus D/DR sind bei der AS bisher nur vereinzelt vorgenommen worden. SACHS und Mitarbeiter (52) fanden keine Assoziation von HLA-D-Determinanten mit der AS, wohl aber ein Kopplungsungleichgewicht zwischen HLA-B 27 und HLA-Dw 1. Auch andere Studien erbrachten keine Hinweise auf eine Assoziation bestimmter D/DR-Antigene, speziell Dw 1, zur AS (12, 32, 40, 45).

Tatsache ist, daß ca. 5 - 10 % Patienten nach klinischen und radiologischen Gesichtspunkten an einer AS leiden, ohne daß bei ihnen das HLA-B 27-Antigen nachgewiesen werden kann. Bei diesen HLA-B 27-negativen AS-Patienten könnte man einerseits eine Fehldiagnose bzw. eine der AS in der Symptomatik ähnliche, andere Krankheit annehmen, andererseits wäre bei ihnen auch eine Assoziation zu anderen HLA-Antigenen zu vermuten, insbesondere zu den bisher nur recht selten berücksichtigten HLA-D/DR-Antigenen, da die sie kodierenden Genloci sich in noch engerer räumlicher Beziehung zu den Immune-Response-Genen bzw. den

Krankheitsempfänglichkeitsgenen als der HLA-B-Genort befinden. Allerdings wurden erst recht bei den wenigen Untersuchungen HLA-B 27-negativer AS-Patienten keine Assoziationen zu anderen HLA-A, -B, -C oder -D/DR-Antigenen gefunden (21, 36).

Problemstellung

Die Zielrichtung dieser Studie liegt bei den HLA-B 27-negativen AS-Fällen. Es galt zunächst, deren Diagnose nach allgemein anerkannten Kriterien (ROM-Kriterien, vgl. Abschnitt 2.1.3) zu sichern. Es wurde ferner versucht, eventuell bestehende klinische Differenzen zu HLA-B 27-positiven AS-Fällen herauszuarbeiten. Besonderes Interesse galt dem Ergebnis einer umfassenden Bestimmung der HLA-A, -B, -C und insbesondere der D/DR-Merkmale in der Gruppe der B 27-negativen AS-Patienten.

2.0 Material und Methoden

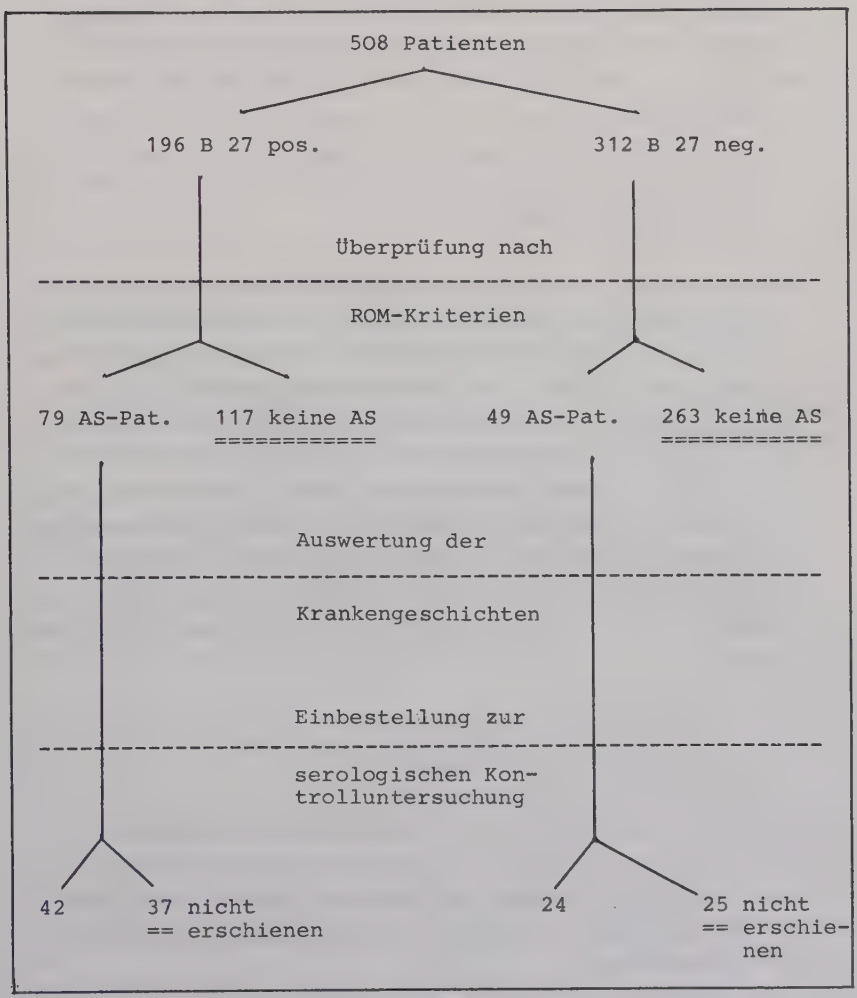
2.1.1 Patientengruppen

Die hier untersuchten Patienten stammten aus dem Krankengut zweier Berliner Krankenhäuser (Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin und Immanuel-Krankenhaus). Von ihnen war zwischen 1976 und 1984 wegen des Verdachts auf eine Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis, speziell auf eine AS, Blut zur HLA-B 27-Typisierung eingesandt worden. In erster Linie interessierten HLA-B 27-negative Patienten, bei denen nach den ROM-Kriterien (vgl. 2.1.3) eine AS-gesichert schien. Der Gruppe HLA-B 27-negativer AS-Fälle wurde eine Gruppe B 27-positiver AS-Patienten gegenübergestellt.

Insgesamt wurden die Krankengeschichten von 508 Patienten (Schema) gesichtet, von denen bekannt war, daß 196 HLA-B 27-positiv und 312 HLA-B 27-negativ waren. Im ersten Durchgang wurde geprüft, ob orientiert an den ROM-Kriterien (2.1.3) tatsächlich eine AS gesichert werden konnte. In der B 27-positiven Gruppe erfüllten diese Bedingung 79, in der B 27-negativen Gruppe 49 Patienten. Bei allen gesicherten AS-Patienten wurden sodann im Rahmen einer eingehenden Auswertung der Krankengeschichten Anamnese, Erkrankungsbeginn, klinischer Verlauf, das Geschlecht und Alter der Patienten, der orthopädische Aufnahmestatus sowie sämtliche Labor- (BSG, ASL, CRP, HLA, Blutbild), röntgenologischen (HWS, BWS, LWS, Beckenübersicht, Tomographie, Aufnahmen nach BARSONI) und szintigraphischen Befunde herausgezogen, wobei ein besonderes Interesse zusätzlichen bei der AS anzutreffenden Befunden galt (vgl. 2.1.3; Tab. 4 und Tab. 5). Schließlich wurde versucht, alle diese Patienten für eine erneute vollständige

Bestimmung der Merkmale der klassischen HLA-A-, B-, C-Genorte und zusätzlich des HLA-D/DR-Genortes mittels einer schriftlichen Einbestellung zu gewinnen. Dies gelang in beiden Gruppen jeweils nur in etwa der Hälfte der Fälle.

Schema



Aufgrund der serologischen Untersuchungsergebnisse erwiesen sich 4 anfangs HLA-B 27-negative Patienten als HLA-B 27-positiv und wurden der B 27-positiven AS-Patientengruppe zugerechnet. Bei der HLA-B 27-positiven Patientengruppe fielen eine Patientin wegen Colitis ulcerosa sowie ein Patient mit röntgenologischen und anamnestischen Hinweisen auf ein Reiter-Syndrom heraus. Für beide Erkrankungen sind Assoziationen zu HLA-B-Antigenen sowie Bechterew-ähnliche Spondylarthropathien bekannt (16, 46, 60). Das Schema berücksichtigt diese Veränderungen.

2.1.2 Kontrollgruppen

Als Kontrolle dienten 44 HLA-B 27-positive sowie 86 HLA-B 27-negative zweifach typisierte unausgewählte Blutspender. Bei ihnen wurde eine Familienanamnese erhoben und als rasch faßbare AS-Parameter LWS-Schober, Seitneigung der Wirbelsäule, Finger-Boden-Abstand und Atembreite geprüft. Immerhin mußten aufgrund dieser Überprüfung 4 (8,2 %) scheinbar gesunde HLA-B 27-positive Kontrollpersonen aus der Gruppe herausgenommen werden, da bei ihnen eine AS nicht auszuschließen war. CALIN und FRIES (18) beobachteten unter scheinbar gesunden B 27-Trägern sogar in 23 % klinische und radiologische Zeichen einer AS.

2.1.3 Diagnostische AS-Kriterien

Als diagnostische Kriterien einer AS kommen einmal Kardinalsymptome im Sinne der ROM-Kriterien (29) in Frage, von denen die Sicherung der Diagnose abhängt, zum anderen zusätzliche klinische, röntgenologische sowie Laboratoriumsbefunde.

Bei den ROM-Kriterien (Tab. 3) handelt es sich um folgende klinische und röntgenologische Zeichen:

1. Schmerzhaftigkeit und Steifigkeit der Lendenregion während mehr als drei Monaten, die im Ruhestadium nicht verschwinden;
2. Schmerzhaftigkeit und Steifigkeit der BWS;
3. verminderte Beweglichkeit der LWS;
4. verminderte respiratorische Beweglichkeit des Brustkorbs;
5. Nachweis einer Augenbeteiligung im Sinne einer akuten rezidivierenden Iritis;
6. röntgenologischer Nachweis bilateral symmetrischer Veränderungen der Sakroiliakalgelenke im Sinne einer Sakroileitis.

Die Diagnose AS gilt dann als gesichert, wenn entweder 4 der 5 klinischen Kriterien vorliegen oder Röntgenzeichen 6 sowie eines der klinischen Kriterien erfüllt sind. Als pathologisch wurde bei uns eine Atembreite von $\leq$ 3 cm sowie eine Schober-Distanz von $\leq$ 3 cm angesehen.

Weitere in dieser Studie berücksichtigte klinische und röntgenologische Nebenkriterien zeigen Tab. 4 und Tab. 5. Diese gingen nicht in die Diagnosesicherung ein, sondern dienten der Herausarbeitung etwaiger klinischer Differenzen zwischen beiden Patientengruppen.

2.2 Serologische Untersuchungsmethoden

2.2.1 HLA-A-, -B-, -C-Typisierung

Die HLA-A-, B- und C-Antigene werden mit Hilfe des Mikrolymphozytotoxizitätstestes bestimmt, bei dem eine aus peripherem Blut hergestellte Lymphozytensuspension mit Antiserum inkubiert wird (61). Eine Antigen-Antikörper-Reaktion führt unter Einwirkung von Komplement zu einer Schädigung der Lymphozytenmembran, die dadurch für Farbstoffe (Eosin, Trypanblau o.a.) aus der Umgebung durchgängig wird. Die Anfärbung der Lymphozyten kann mit Hilfe eines umgekehrten Phasenkontrastmikroskops abgelesen werden.

2.2.1.1 Blutentnahme und Separation der Lymphozyten

Die Lymphozytenisolierung erfolgt aus heparinisiertem Venenblut (0,5 ml Heparin + 9,5 ml Blut), das nach Zusatz von RPMI-1640-Medium (Seromed) im Verhältnis 1 : 2 über das Trennmedium Ficoll Hypaque (Lymphoflot, Biotest) geschichtet und 20 Minuten bei 1.400 g zentrifugiert wird.

Das Trennmedium hat eine Dichte von 1,080 g/ccm. Da die Lymphozyten und Thrombozyten ein spezifisches Gewicht von 1,060 g/ccm haben, setzen sie sich bei der Zentrifugation in der Grenzschicht zwischen Trennmedium und Plasma als weißer Ring erkennbar ab. Erythrozyten und Granulozyten haben ein spezifisches Gewicht von 1,090 g/ccm und sinken beim Zentrifugieren auf den Boden des Röhrchens.

Das Gemisch aus Lymphozyten und Thrombozyten wird abpipettiert, in einem Röhrchen mit RPMI-1640-Medium resuspendiert und bei 400 g für 10 Minuten zentrifugiert. An-

schließend folgt ein zweiter Waschvorgang, in dem das Zellgemisch für 10 Minuten bei 150 g zentrifugiert wird. Der thrombozytenreiche Überstand wird abpipettiert und verworfen, das Lymphozytensediment dagegen in RPMI-1640-Medium resuspendiert und auf eine Konzentration von ca. 2.000 Zellen/µl eingestellt.

2.2.1.2 Zweistufentest nach TERASAKI

Vor der Typisierung wurden TERASAKI-Testplatten (Greiner) vorbereitet, die nach einem feststehenden Schema mit verschiedenen HLA-Testseren (vgl. 2.2.3), jeweils 1 µl pro Ansatz, beschickt und bis zu ihrer Verwendung bei -20 °C gelagert worden waren. Eine Überschichtung mit Paraffinöl (Merck) sollte das Austrocknen der vorgegebenen Testseren verhindern.

Eine halbe Stunde vor Beginn der Typisierung werden die Testplatten bei Zimmertemperatur aufgetaut. Danach gibt man mit einer Spezialspritze (Hamilton) jeweils 1 µl der nach 2.2.1.1 vorbereiteten Zellsuspension auf den Boden der Testkammer, an dem sich die vorher eingefüllten Antiseren befinden.

Nach einer ersten Inkubationszeit von 30 Minuten bei Raumtemperatur werden 5 µl Kaninchenserum (Behring, Kaninchenkomplement) zugesetzt. Nach einer zweiten Inkubationszeit von 60 Minuten bei Zimmertemperatur erfolgt die Färbung abgetöteter Zellen durch Zusatz von 3 µl 5 %-iger wäßriger Eosinlösung (Merck). Eine Zugabe von 6 µl Formalin (pH 7,2) (Formaldehyd, Merck) nach ca. 2 Minuten stoppt die weitere Lyse der Zellen.

2.2.1.3 Ablesung und Auswertung

Das Ablesen der Tests erfolgt durch ein umgekehrtes Phasenkontrastmikroskop (Invertoskop D, Zeiss). Die durch die Schwerkraft auf den geschliffenen Boden der Testkammern sedimentierten Zellen können so von unten beurteilt werden. "Lebende Zellen" erscheinen scharf konturiert, rund, mit einem hell leuchtenden Rand. Tote Zellen sind durch Farbstoffaufnahme dunkelrot gefärbt. Sie sind größer als die lebenden Zellen und haben einen unscharf konturierten Rand. Der Anteil toter Zellen an der Gesamtzellzahl wird in score (= Treffer)-Werten von 0 - 5 angegeben.

Erscheinungsbild	score	Bewertung
0 - 10 % tote Zellen	score 0	negativ
10 - 20 % tote Zellen	score 1	negagiv
20 - 40 % tote Zellen	score 2	+/-
40 - 60 % tote Zellen	score 3	positiv
60 - 80 % tote Zellen	score 4	positiv
80 - 100 % tote Zellen	score 5	positiv

"Leben" mehr als 80 % der Zellen (score 0 - 1), dann ist die Reaktion negativ verlaufen, d.h. das zugehörige Antigen war nicht vorhanden. Sind mehr als 40 % der Zellen (score 3 - 5) abgestorben, dann ist die Reaktion positiv verlaufen, d.h. das zugehörige Antigen war vorhanden.

2.4.2 HLA-DR-Typisierung

Die Bestimmung der HLA-DR-Antigene sowie der beiden bisher von uns erfaßbaren DQ-Spezifitäten erfolgt durch B-Zell-Typisierung nach der Two-Colour-Fluorescence (TCF)-Technik (48). Hierbei handelt es sich ebenfalls um einen Mikrolymphozytotoxizitätstest (vgl. 2.2.1).

B-Lymphozyten werden mit Fluoreszein-gekoppeltem Anti-Humanglobulin (grün-fluoreszierend) markiert. Ihr spezifischer Rezeptor reagiert dabei mit dem Fc-Fragment des IgG-Immunglobulins. Nach einer Antigen-Antikörper-Reaktion kommt es unter Einwirkung von Komplement zu einer Membranschädigung. Diese kann durch Anfärbung mit Ethidium-Bromid sichtbar gemacht werden.

Lysierte B-Zellen haben somit an ihrer Membranaußenseite grünfluoreszierende Antikörper fixiert und in das Zellinnere rotfluoreszierendes Ethidium-Bromid aufgenommen.

2.2.2.1 Blutentnahme und Separation der Lymphozyten

10 ml Heparinblut werden mit RPMI-1640 (Seromed) + 20 mmol Hepes-Puffer (Seromed) + 50 mmol L-Glutamin (Flow Laboratories) im Verhältnis 1 : 2 verdünnt. Die Zellseparation erfolgt ähnlich wie unter Punkt 2.2.1.1 beschriebenen über Ficoll Hypaque (Lymphoflot; Biotest) durch Zentrifugation für 20 Minuten bei 1.400 g.

Die Schicht der Lymphozyten und Thrombozyten wird abgesaugt und in supplementiertem RPMI-1640-Medium resuspendiert, welches zusätzlich 10 % inaktiviertes fötales Kälberserum (FCS, Seromed) enthält. Nach 10minütiger Zentrifugation bei 400 g, Absaugen und Verwerfen des Überstandes, folgt ein zweiter Waschvorgang, nach dessen Be-

endigung die Lymphozyten in 0,5 ml suppl. RPMI-1640 resuspendiert werden.

2.2.2.2 Die TCF-Technik

Das Lymphozytengemisch wird mit einem Tropfen 1 : 6 verdünntem FITC-konjugiertem Anti-Human-Globulin (Fluoresceinkonjugiertes Anti-Human-Ig/IgG+ IgA+ IgM von der Ziege, Behring) versetzt und 5 Minuten bei 37 °C im Wasserbad inkubiert. Während der Inkubationszeit lagert sich das Anti-Human-Globulin an die Fc-Rezeptoren der B-Lymphozyten an. Nicht an die Zellmembran gebundenes Konjugat wird anschließend durch zwei Waschvorgänge mit supplementiertem RPMI-1640 (400 g 10 Minuten) entfernt. Die so separierten Lymphozyten werden mit suppl. RPMI-1640-Medium auf eine Zellkonzentration von 10.000 Zellen/µl eingestellt.

Ähnlich wie unter 2.2.1.2 beschrieben, wurden vor Beginn der Typisierung Moller-Coates-Platten (Hamax) mit 6 ml Paraffinöl (Merck) beschickt. Danach wurde mit einer Spezialspritze (Hamilton) pro Testansatz 0,5 µl mit Thrombozyten absorbiertes Anti-HLA-DR-Serum nach einem vorgegebenen Schema in die Platten gefüllt. Diese wurden bis zu ihrer Weiterverwendung bei - 20 °C gelagert.

Eine halbe Stunde vor Beginn der Typisierung werden die vorbereiteten Testplatten bei Zimmertemperatur aufgetaut. Nach Zugabe von 0,5 µl Zellsuspension zu jedem Testansatz wird die Probe für 60 Minuten bei 20 °C im Dunkeln inkubiert. Anschließend werden 2,5 µl Komplement (Schering, Kaninchenkomplement) pro Reaktionsgemisch beigegeben und erneut für 120 Minuten bei 20 °C im Dunkeln inkubiert. Zuletzt fügt man pro Ansatz 0,5 µl Ethidiumbromid (Sigma Chemie) hinzu, welches mit Titriplex III 5 %ig (Merck) in

isotonischer Kochsalzlösung im Verhältnis von 1 : 50 - 1 : 80 verdünnt wurde. Die Präparate werden mit einem Deckglas versehen.

2.2.2.3 Ablesung und Auswertung

Die Ablesung erfolgt mit einem inversen Fluoreszenzmikroskop (IM 35, Zeiss). Erregerlichtquelle ist eine Quecksilber-Höchstdrucklampe HBO 50W. Ferner werden verschiedene Filter für die Grün- und Rotfluoreszenzanregung verwandt.

Fluoresceinisothiocyanat wird durch Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 450 - 490 nm zum Fluoreszieren angeregt (sog. Blau-Anregung, Filter 487709). Das Fluoreszenzlicht selbst hat Wellenlängen zwischen 500 - 550 nm (Gelb-Grün-Fluoreszenz). Ethidium-Bromid wird durch Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 546 nm zur Rot-Fluoreszenz (Wellenlänge 650 - 700 nm) angeregt (sog. Grün-Anregung, Filter 487715).

Wie bei der HLA-A,B,C-Typisierung werden die auf den Boden der Testkammern sedimentierten Zellen von unten beurteilt. Bewertet wird ähnlich wie unter Punkt 2.2.1.3 der HLA-A,B,C-Typisierung beschrieben die Anzahl der toten B-Zellen im Verhältnis zur Gesamtzahl der B-Zellen und in Score-Werten von 0 - 5 angeben.

2.2.3 Antiseren

Die zur Typisierung eingesetzten Seren wurden teils durch eigenes Screening von Schwangerenseren gewonnen, teils durch Austausch mit anderen Laboratorien sowie auch durch

den Erwerb von kommerziellen Anbietern (HLA-A, B, C, DR-Antiseren: Behring, Biotest, Fresenius). In einigen Fällen handelte es sich um monoklonale Antikörper, die von WESTPHAL / Kiel sowie WERNET / Tübingen zur Verfügung gestellt wurden.

Im einzelnen wurden folgende Antigene erfaßt:

A-Serie:

HLA-A1, -A2, -A3, -A9, -A10, -A11, -Aw19, -A23(9), -A24(9), -A25(10), -A26(10), -A28, -A29(w19), -A30(w19), -A31(w19), -A32(w19), Aw33(w19), -Aw34(10), -Aw36.

B-Serie:

HLA-B5, -B7, -B8, -B12, -B13, -B14, -B15, -B16, -B17, -B18, -B21, -Bw22, -B27, -B35, -B37, - B38(16), -B39(16), -B40, -Bw41, -B44(12), -B45(12), -Bw46, -Bw47, -B49(21), -Bw50(21), -B51(5), -Bw52(5), -Bw53, -Bw55(w22), -Bw56(w22), -Bw57(17), -Bw58(17), -Bw60(40), -Bw61(40), -Bw62(15), -Bw63(15), -Bw4, -Bw6.

C-Serie:

HLA-Cw1, -Cw2, -Cw3, -Cw4, -Cw5, -Cw6, -Cw7.

DR-Serie:

HLA-DR1, -DR2, -DR3, -DR4, -DR5, -DRw6, -DR7, -DRw8, -DRw9, -DRw52, -DRw53.

Ferner in der neuerdings abgetrennten DQ-Serie die Merkmale DQw1 und DQw3.

2.3 Statistische Methode

Die statistische Untersuchung der Daten erfolgte im Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur unter Verwendung des Programmpaketes SPSS an der Cyber-Rechenanlage der Freien Universität Berlin. Auf eine Korrektur der Signifikanzen mit einem Faktor, der sich aus der Zahl der analysierten Merkmale ergibt (57, 59), wurde verzichtet, um den Fehler zweiter Art nicht zu vergrößern.

Als schwach signifikant bezeichneten wir das 5 %- ($p \leq 0{,}05$), als signifikant das 1 %- ($p \leq 0{,}01$) und als hochsignifikant das 0,1 %-Niveau ($p \leq 0{,}001$).

3.0 Ergebnisse

3.1 Geschlechtsverteilung

Innerhalb der B 27-negativen AS-Patientengruppe fanden sich 73,5 % Männer und 26,5 % Frauen, bei den B 27-positiven AS-Fällen 74,7 % und 25,3 %. Die Geschlechtsverteilung war damit in beiden Gruppen annähernd identisch ($p = 1.0$). Das männliche Geschlecht war mit einer Häufung von fast 75 % in beiden Kollektiven deutlich bevorzugt.

3.2 Manifestationsalter, Alter bei Diagnose und Zeitraum von Erkrankungsbeginn bis zur Diagnosestellung

3.2.1 Unterschiede abhängig vom HLA-B 27-Nachweis

Im Manifestationsalter wurden keine signifikanten Unterschiede ermittelt ($p > 0.05$). Bis zum 29. Lebensjahr erkrankten 38,7 % B 27-negative und 51,9 % B 27-positive AS-Patienten, bis zum 39. Lebensjahr 61,1 % und 82,3 %, bis zum 49. Lebensjahr 87,6 % und 96,2 %. Auffällig war bei den B 27-positiven AS-Patienten ein Erkrankungsgipfel zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr (38 %), während bei den B 27-negative AS-Fällen eine eher kontinuierliche Manifestation über alle Jahrgänge verteilt (10. - 49. Lebensjahr) mit einem diskreten Gipfel von 26,5 % zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr gegenüber 13,9 % bei den B 27-positiven festgestellt wurde. Diese Tendenz wurde bekräftigt durch das ermittelte durchschnittliche Manifestationsalter, welches bei den B 27-negativen AS-Patienten 35,0 gegenüber 30,6 Jahren bei den B 27-positiven AS-Fällen betrug. Die dafür ermittelte Signifikanz lag

nur knapp oberhalb der Signifikanzgrenze (p = 0.055).

Hinsichtlich des Alters bei Diagnosestellung (Tab. 2) fand sich ein signifikanter Unterschied (p = 0.013). Bis zum 29. Lebensjahr erkrankten 22,5 % B 27-negative und 26,6 % B 27-positive AS-Patienten, bis zum 39. Lebensjahr 40,9 % und 64,6 % (!), bis zum 49. Lebensjahr 83,8 % und 86,1 %. Bei den B 27-negativen AS-Fällen lag der Gipfel der Diagnosestellung im 5. Lebensjahrzehnt zwischen 40 und 49 Jahren (42,9 %), demgegenüber bei den B 27-positiven AS-Patienten im 4. Lebensjahrzehnt zwischen 30 und 39 Jahren (38 %). Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung lag bei den B 27-negativen Fällen bei 41,0 Jahren gegenüber 36,6 Jahren bei den B 27-positiven (p = 0.076). Dieses Ergebnis verfehlte ähnlich wie das durchschnittliche Manifestationsalter (s.o.) nur knapp die Signifikanzgrenze.

Für den Zeitraum von Erkrankungsbeginn bis zur Diagnosestellung ließen sich keine signifikanten Unterschiede aufzeigen (p > 0.05). Nach Ablauf eines Jahres waren 30,6 % B 27-negative und 30,4 % B 27-positive AS-Fälle diagnostiziert, nach 3 Jahren 53,1 % und 49,4 %, nach 6 Jahren 65,3 % und 65,9 % und nach 10 Jahren 81,6 % und 81,1 %. Auffallend hoch war der Anteil von Spätdiagnosen nach Ablauf von mehr als 10 Jahren, der in beiden Gruppen knapp 20 % betrug.

3.2.2 Unterschiede abhängig vom Geschlecht

Hinsichtlich des Manifestationsalters ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (p > 0.05). Bis zum 29. Lebensjahr erkrankten 44,2 % männliche und 54,6 % weibliche AS-Patienten, bis zum 39. Lebensjahr 71,6 % und 81,9 % und bis

zum 49. Lebensjahr 91,6 % und 97,1 %. Das durchschnittliche Manifestationsalter lag bei den Männern bei 33,2, bei den Frauen bei 29,7 Jahren ($p = 0.14$).

Auch für das Alter bei Diagnosestellung (Tab. 1) fanden sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede ($p = 0.14$). Bis zum 29. Lebensjahr waren 21,1 % männliche und 36,3 % weibliche AS-Patienten diagnostiziert, bis zum 39. Lebensjahr 50,6 % und 69,6 %, bis zum 49. Lebensjahr 82,2 % und 93,8 %. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung betrug bei den Männern 39,4 und bei den Frauen 34,8 Jahre ($p = 0.085$). Dieses Ergebnis lag nur knapp oberhalb der Signifikanzgrenze.

Für den Zeitraum von Erkrankungsbeginn bis zur Diagnosestellung wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede festgestellt ($p > 0.05$). Nach Ablauf von einem Jahr wurde bei 26,3 % männlichen und 42,4 % weiblichen AS-Patienten die Diagnose gestellt, nach 3 Jahren bei 49,4 % und 54,5 %, nach 6 Jahren bei 63,1 % und 72,7 %. Auffallend hoch war auch hier der Anteil von Spätdiagnosen: nach Ablauf von mehr als 10 Jahren bei den Männern 20 % und bei den Frauen 15,2 %.

3.3 Auswertung der ROM-Kriterien

3.3.1 Unterschiede abhängig vom HLA-B 27-Nachweis

Häufigste und annähernd gleich verteilte Symptome in beiden Gruppen waren die beidseitige Iliosakralfugenarthritis sowie die verminderte LWS-Beweglichkeit, gefolgt von der Steifigkeit im LWS-Bereich, als Zeichen des Lendenwirbelsäulenbefalls (Tab. 3). Auch die Symptome Steifigkeit der BWS und verminderte Atembreite als Zeichen der Brustwirbelsäulenbeteiligung zeigten in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Lediglich der Nachweis einer Augenbeteiligung im Sinne einer akuten, rezidivierenden Iritis, die bei 17,7 % aller B 27-positiven Fälle gefunden wurde, jedoch nur bei 4,1 % aller B 27-negativen, ergab einen signifikanten Unterschied ($p = 0.046$).

3.3.2 Unterschiede abhängig vom Geschlecht

Wie aus Tab. 3 zu entnehmen, ergaben sich für alle ROM-Kriterien keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen AS-Patienten

3.4 Auswertung der AS-Nebenkriterien

3.4.1 Unterschiede abhängig vom HLA-B 27-Nachweis

Insgesamt ergaben sich für alle in Tab. 4 genannten Nebenkriterien keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom HLA-B 27-Nachweis. Am häufigsten fanden sich in beiden Gruppen eine Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit als Zeichen eines entzündlichen Geschehens sowie eine eingeschränkte Schober-Distanz, hin-

weisend auf eine Lenden- oder Brustwirbelsäulenbeteiligung. Der Mennellsche Handgriff war in beiden Gruppen nur in durchschnittlich 13,3 % positiv, obwohl eine Iliosakralarthritis in über 90 % gefunden wurde (vgl. 3.3.1). Dies mag seine seltene Anwendung in der Klinik zur Ursache haben. Häufig wurden tiefe Beckenschmerzen, die bei den B 27-positiven um fast 20 % häufiger vorkamen, angegeben als Zeichen der Iliosakralgelenksbeteiligung, sowie eine verminderte Vitalkapazität gesehen, welche jedoch Ausdruck pulmonaler Erkrankungen sein kann. Anämie und Muskelatrophie waren eher seltene Symptome.

3.4.2 Unterschiede abhängig vom Geschlecht

Wie aus Tab. 4 ersichtlich, zeigten sich zwischen männlichen und weiblichen Patienten auch bei den Nebenkriterien keine signifikanten Unterschiede, ausgenommen die Verminderung der Vitalkapazität, die bei 47,4 % der männlichen AS-Patienten gegenüber 24,2 % der weiblichen AS-Fälle nachgewiesen wurde ($p = 0.034$). Eine mögliche Erklärung dafür wäre das allgemein häufigere Vorkommen von restriktiven Ventilationsstörungen bei Männern.

3.5 Auswertung zusätzlicher Röntgenzeichen

3.5.1 Unterschiede abhängig vom HLA-B 27-Nachweis

Häufigstes und in beiden Gruppen fast gleich verteiltes Symptom war das Vorkommen von Syndesmophyten, deren Nachweis neben der Iliosakralarthritis als ein wichtiger Hinweis auf eine AS gilt (Tab. 5). Zweithäufigstes Symptom war in beiden Gruppen die Spondylarthrose/-itis. Für alle

aufgeführten Röntgenzeichen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Osteoporose, paraspinale Ossifikationen, Coxa valga, Pfannendysplasie sowie eine Kyphose der Brustwirbelsäule und periphere Arthritiden kamen in der B 27-positiven AS-Gruppe nur unwesentlich häufiger vor. Eine Coxitis wurde bei den B 27-negativen etwas häufiger gefunden.

3.5.2 Unterschiede abhängig vom Geschlecht

Die Auswertung der in Tab. 5 dargestellten Parameter ergab keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede. Kastenform der Wirbel, Coxa valga, Pfannendysplasie, Spondylose/-itis, Sklerose der Symphysenfuge und Skoliose der Lendenwirbelsäule kamen bei weiblichen AS-Patienten diskret häufiger vor. Dies dürfte bei der kleinen Patientengruppe der Frauen eher eine zufällige Häufung sein. Keilwirbel und periphere Arthritiden kamen dagegen bei den Männern etwas häufiger vor.

3.6 Vergleich der HLA-A,B,C,DR- und DQ-Antigenfrequenzen (Tab. 6 - 10)

3.6.1 HLA-B 27-positive Patienten und Kontrollen

Für alle hier ermittelten HLA-A, -B, -C, -DR- und DQ-Merkmale konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen B 27-positiven Patienten und Kontrollen ermittelt werden.

3.6.2 HLA-B 27-negative Patienten und Kontrollen

Bei den HLA-A-Antigenen zeigten sich zwischen Patienten und Kontrollen keine signifikanten Unterschiede.

Unter den HLA-B-Merkmalen trat Bw 58 bei den Patienten signifikant häufiger als bei den Kontrollen auf ($p = 0.045$). Bei den HLA-C-Merkmalen war Cw 7 bei den Patienten signifikant häufiger als bei den Kontrollen vertreten ($p = 0.049$). Die Merkmale traten in keinem Fall gemeinsam auf, wie auch ein Kopplungsungleichgewicht zwischen ihnen nicht bekannt ist (5).
Die Verteilung der HLA-DR- und DQ-Merkmale innerhalb beider Gruppen war ausgeglichen.

3.6.3 HLA-B 27-positive und negative Patienten

Bei den B 27-negativen AS-Patienten traten die Merkmale A 3 ($p = 0.019$), B 51 ($p = 0.014$) und Cw 7 ($p = 0.04$) signifikant häufiger auf, bei den B 27-positiven waren es dagegen die Merkmale Cw 1 ($p = 0.016$) und Cw 2 ($p = 0.00001$).

Der Vergleich der Merkmalsverteilung beider Patientengruppen ist aber wegen der vorgenommenen Selektion nur unter Vorbehalt möglich. Das Merkmal A 3 steht zum B 27-Antigen in einem negativen Kopplungsverhältnis und tritt vermutlich deshalb bei B 27-negativen Patienten häufiger auf. Die Häufung des Merkmals B 51 dürfte ebenfalls selektionsbedingt sein. HLA-Cw 1 und -Cw 2 stehen in einem hochsignifikanten Kopplungsungleichgewicht zu HLA-B 27, wodurch ihre Häufung bei der B 27-positiven Patientengruppe zu erklären ist (5).

Unter den HLA-DR-Merkmalen fielen DR 1 bei den HLA-B 27-positiven und DR 3 bei den HLA-B 27-negativen Patienten

durch eine an der Grenze der Signifikanz ($p = 0.08$ bzw. $p = 0.086$) liegende Häufigkeit auf. Auch hier muß das scheinbar häufigere Vorkommen in bezug zur vorgenommenen Selektion gesehen werden. So besteht zwischen DR 1 und B 27 ein hochsignifikantes positives, zwischen DR 3 und B 27 dagegen ein hochsignifikantes negatives Kopplungsungleichgewicht (5). Signifikante Differenzen hinsichtlich der supertypischen Spezifitäten DRw52 und DRw53 ergaben sich nicht. Ebenso verhielt es sich bei den neu erfaßten Merkmalen DQw1 und DQw3, die allerdings nicht bei allen Patienten bestimmt werden konnten (Tab. 10).

4.0 Diskussion

Die Untersuchungen zum Thema HLA-Antigene und AS nahmen ihren Anfang in den 1973 veröffentlichten Arbeiten von BREWERTON (14) und SCHLOSSTEIN (54), die eine Assoziation des HLA-B 27-Antigens zur AS in 96 % und 88 % aller Fälle aufdeckten. Von den hierauf aufbauenden weiteren Veröffentlichungen konnten wir 27 (3, 8, 11, 12, 14, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 28, 32, 33, 34, 36, 40, 43, 45, 49, 50, 51, 52, 54, 62, 63 und 64) auswerten. Diese erfaßten insgesamt 2.209 Patienten mit gesicherter AS, von denen ca. 80 - 95 % des HLA-B 27-Antigens besaßen, während nur 162 (7,4 %) B 27-negativ waren. Weitergehende HLA-serologische Analysen dieser B 27-negativen AS-Patienten erfolgten lediglich in 80 Fällen, und zwar (das gilt für den gesamten Komplex HLA und AS) jeweils nach Stand HLA-serologischer Kenntnis, d.h. aus heutiger Sicht zumeist lückenhaft. Von den eingangs erwähnten Publikationen geben 13 Informationen über den A- und B-Locus (14, 21, 23, 25, 26, 28, 33, 34, 36, 50, 51, 54, 64), 5 über A-, B- und C-Locus (3, 8, 20, 24, 40) und 8 über A-, B-, C- sowie D/DR-Locus (12, 32, 43, 45, 49, 52, 62, 63). Letztere bedienten sich allerdings nur in 2 Fällen (12, 45) des aussagekräftigen Verfahrens der DR-Serologie und in einem Fall der zellulären Methode der HTC-Typisierung (32) und wären insofern mit unserer Studie vergleichbar. Naturgemäß fehlen Aussagen über Merkmale des DQ-Locus gänzlich.

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Untersuchungen waren abgesehen von den HLA-B 27-Befunden eine Häufung der Merkmale Cw 1 und Cw 2 bei B 27-positiven Individuen (3, 8, 24, 52, 62). Dies ist nach unserer heutigen Kenntnis Folge eines positiven Kopplungsungleichgewichtes zwischen B 27 und Cw 1 und 2. Bei B 27-negativen AS-Patienten konn-

te gehäuft HLA-B 16 nachgewiesen werden, und zwar statistisch signifikant (8, 34). Selbst die methodisch unanfechtbaren DR-serologischen Analysen von BRAUN (12) und RAFFOUX (45) gaben keinen Hinweis auf Assoziationen von D/DR-Merkmalen zur B 27-positiven oder negativen AS.

Zwar wird für die B 27-positive und -negative AS gelegentlich ein individuelles klinisches Bild postuliert, systematisch wurde jedoch nicht einmal für die AS ganz allgemein, unabhängig vom HLA-Befund, die Frequenz der verschiedenen Symptome analysiert.

Nur in 10 der anfangs erwähnten 27 Studien wurden ROM-Kriterien, zusätzliche klinische und röntgenologische Symptome sowie der Verlauf in gewissem Umfang analysiert (8, 11, 14, 20, 23, 26, 28, 33, 50, 64). Die Gesamtzahl der Patienten betrug 1.379, darunter befanden sich lediglich 73 (5,3 %!) HLA-B 27-negative AS-Patienten. Nur vier Arbeiten (26, 33, 50, 64) machten den Versuch eines allerdings unvollständigen klinischen Vergleichs von HLA-B 27-positiven und negativen AS-Patienten, wobei in dreien (26, 33, 64) kein klinischer Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt wurde, in einer Studie (50) jedoch eine angeblich mildere Krankheitsausprägung bei HLA-B 27-negativen AS-Patienten, abgeleitet aus dem bei ihnen geringeren Vorkommen einer radiologisch erfaßbaren Wirbelsäulenbeteiligung. Dieses konnte von uns nicht bestätigt werden. Eine Iritis wurde in der Mehrzahl der Studien (7 von 10) signifikant häufiger bei den HLA-B 27-positiven AS-Fällen (15 - 35 %) nachgewiesen, bei uns in 17,7 %.

13 der anfangs erwähnten Studien mit insgesamt 1.533 Patienten nahmen zu den Themen Manifestationsalter und -dauer, Geschlechtsverteilung, Durchschnittsalter und Zeitraum von

Manifestation bis zur Diagnose Stellung (3, 8, 11, 14, 20, 23, 25, 26, 28, 33, 36, 62, 64). Davon befaßten sich fünf Studien (3, 26, 33, 36, 64) mit insgesamt nur 61 HLA-B 27-negativen Patienten mit dem Vergleich zwischen HLA-B 27-positiven und negativen Fällen. Hier wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen gefunden. Lediglich WOODROW und EASTMOND (64) ermittelten bei der B 27-negativen AS ein späteres Manifestationsalter. In keiner Studie wurden alle Parameter gemeinsam erfaßt und aufgelistet, auch ein Vergleich geschlechtsspezifischer Unterschiede erfolgte nicht.

In der vorliegenden Studie wurden erstens sämtliche HLA-A,B,C einschließlich der D/DR-Merkmale, zweitens komplett die ROM-Kriterien, wichtige Nebenkriterien sowie eine große Zahl von Röntgenzeichen erfaßt und drittens der klinische Verlauf berücksichtigt. Ziel war, eventuelle Seromarker für HLA-B 27-negative AS-Fälle herauszufinden und außerdem einen exakten klinischen Vergleich zwischen B 27-positiver und -negativer AS auszuführen. Die Zahl der dabei erfaßten B 27-negativen AS-Patienten (n = 49) stellt das bisher größte, in diesem Zusammenhang untersuchte Kollektiv dar.

Wie aus den Ergebnissen (vgl. 3.0) ersichtlich, zeigten die bei uns untersuchten HLA-B 27-positiven und negativen AS-Patienten weder klinisch noch radiologisch, noch hinsichtlich der Entzündungsaktivität signifikante Unterschiede, die Iritisfrequenz ausgenommen. Bezüglich der Klinik lassen sich folgende Dinge hervorheben: Unter den ROM-Kriterien (Tab. 3) waren die beidseitige Sakroileitis zusammen mit einer verminderten LWS-Beweglichkeit führende Symptome, die eine fast identische Häufung in beiden Patientengruppen zeigten, gefolgt von Steifigkeit im LWS-Bereich. Demgegenüber traten Steifigkeit im BWS-Be-

reich und verminderte Atembreite zurück, die nur in weniger als der Hälfte der Fälle vorkamen. Einzig bemerkenswerter Unterschied innerhalb der ROM-Kriterien (vgl. 3.3.1) war die statistisch gesicherte höhere Inzidenz einer rezidivierenden Iritis bei der HLA-B 27-positiven AS-Patientengruppe (17,7 % gegenüber 4,1 %; $p = 0.046$). Die Symptomgleichheit beider Gruppen sowie das häufigere Vorkommen einer Iritis bei HLA-B 27-positiven AS-Patienten wurde von verschiedenen Autoren berichtet (26, 31, 33). Die untersuchten Neben- und eine breite Palette von Röntgenkriterien (Tab. 4 und Tab. 5) geben erstmals darüber Auskunft, wie häufig oder wie selten mit bestimmten Phänomenen bei der AS gerechnet werden muß. Die statistische Analyse ergab keinen Anhalt für klinische Unterschiede zwischen HLA-B 27-positiven und negativen AS-Patienten. Von den Symptomen ist somit eine Differenzierung beider serologischen Gruppen nicht möglich. Eine Aufsplittung in HLA-B 27-positive und negative AS-Patienten bringt keine neuen Erkenntnisse, da sie phänomenologisch nicht zu trennen sind, wenn man die rezidivierende Iritis wegläßt, die wegen fehlender Spezifität schon lange nicht mehr als krankheitstypisch angesehen wird (7, 27). Eine mildere Krankheitsausprägung bei Frauen mit einer weniger schweren Spondylitis, wie es bei DUQUESNOY (24) beobachtet wurde, konnte bei uns nicht festgestellt werden. Erkrankten Frauen an einer AS, so zeigten sie hinsichtlich Verlauf und klinischer Symptomatik keine Unterschiede zu männlichen AS-Patienten.

Die HLA-Typisierung ergab als wesentliches Ergebnis eine signifikante Häufung der Merkmale Bw 58 und Cw 7 bei HLA-B 27-negativen AS-Patienten. Beide Merkmale traten in keinem Fall gemeinsam auf, ein hypothetisches Bechterew-Krankheitsgen befände sich somit entweder in der Nähe des

B- oder des C-Locus. Cw 1 und Cw 2 traten bei B 27-Trägern gehäuft wegen des schon bekannten positiven Kopplungsungleichgewichtes mit B 27 auf. Zwar trat B 39, ein Split von B 16, bei B 27 - negativen AS-Patienten deutlich häufiger auf als bei B 27 - positiven Patienten bzw. B 27 - negativen Kontrollpersonen (16,7 % gegenüber 4,8 % bzw. 5,8 %), jedoch kam diesem Unterschied, anders als KHAN (34) und BERG-LOONEN (8) es feststellen konnten, keine statistische Signifikanz zu ($p = 0.19$). Eine Assoziation zu HLA-D/DR-Antigen konnte nicht nachgewiesen werden. Dies ist auffällig, da für verschiedene HLA-assoziierte Krankheiten eine engere Bindung an Merkmale des D/DR-Locus als des B-Locus festgestellt wurde, z.B. B 27 und D/DR 4 bei der Rheumatoiden Arthritis, B 7 und D/DR 2 bei der Multiplen Sklerose, B 15, D/DR 3 und D/DR 4 bei juvenilem Diabetes und schließlich B 8, B 12 und D/DR 3 bei der Myasthenia Gravis (47, 55, 58, 60).

Die klinischen und serologischen Ergebnisse dieser Arbeit erlaubten gewisse grundsätzliche Überlegungen zum Zusammenhang zwischen HLA-B 27 und assoziierten Krankheiten.

Die außerordentlich enge Beziehung zwischen B 27 und AS wurde seit der Erstbeschreibung durch BREWERTON durch zahlreiche Untersucher bestätigt. B 27 spielt seine Rolle bei der Induktion der AS nicht dadurch, daß es spezifische Rezeptoren für bzw. Antigengemeinschaften mit speziellen AS-auslösenden Erregern aufweist, sondern als Marker eines eng benachbarten Krankheitsgens ("AS-Gen"). Hierfür sprechen die B 27-negativen AS-Fälle, die zwar nicht häufig sind, klinisch aber durchaus typisch. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Iritis'Uveitis anterior.

Neben den reinen Formen von B 27-positiver AS bzw. Iritis, für die jeweils ein spezifisches, HLA-assoziiertes Krankheitsgen angenommen wird, gibt es nicht selten ein simultanes Auftreten von AS und Iritis. Für sie können verschiedene genetische Situationen diskutiert werden.

Einmal könnten derartige Simultanerkrankungen bedingt sein durch die Koinzidenz zweier C6-Chromosome mit entsprechenden Krankheitsgenen. Angesichts ihres hohen Kopplungsungleichgewichts mit B 27 (AS 95 %; Iritis 40 - 60 %) wäre bei derartigen Fällen in einem hohen Prozentsatz Homozygotie von B 27 zu erwarten (13, 15, 53). Nach unseren Beobachtungen kann diese immungenetische Grundlage jedoch ausgeschlossen werden, da unter den Patienten mit AS und Iritis die B-Serie weitgehend (ca. 80 %) gesättigt war und nur in ca. 20 % einen Blank aufwies, der, solange dies nicht durch Familienuntersuchungen widerlegt ist, immerhin verdächtig wäre auf eine Homozygotie. Gar nicht vereinbar wäre mit dieser Möglichkeit, daß auch unter den B 27-negativen AS-Patienten Fälle mit Iritis anzutreffen waren.

Zu diskutieren ist ferner die Existenz eines einheitlichen Krankheitsgens, welches abhängig von anderweitigen Faktoren entweder zu einer AS oder zu einer Iritis oder zu einer Simultanerkrankung führt. Zunehmend anerkannt wird die Möglichkeit, daß das AS-Gen durch Crossing-over sich von seinem spezifischen Marker, HLA-B 27, trennen und in Verbindung mit anderen Merkmalen der B-Serie, z.B. B 16 und in unserem Falle Bw58, treten kann. Dies steht nicht nur im Einklang mit theoretischen Erwägungen über die Entstehung der B 27-negativen AS, sondern auch mit den Ergebnissen entsprechender Familienuntersuchungen, bei denen eine Dissoziation von B 27 und AS nur durch Crossing-over zu erklären ist (10, 19, 22, 56). Was für

das AS-Gen anerkannt ist, müßte auch für ein modulierbares AS/Iritis-Gen gelten. Während jedoch unter unseren B 27-positiven AS-Patienten etwa 18 % an einer Iritis litten, machten derartige Fälle unter den B 27-negativen Patienten nur etwa 4 % aus. Dieser statistisch gesicherte Unterschied bestätigt Ergebnisse anderer Untersucher. Er schließt die Möglichkeit aus, daß ein und dasselbe Krankheitsgen abhängig von modulierenden Einflüssen einmal dieses, einmal jenes Krankheitsbild verantworten kann. Jene Einflüsse müßten nämlich unabhängig von der Konstellation am B-Locus in gleicher Häufigkeit zu Simultanerkrankungen führen.

Der Vergleich der klinischen Daten von B 27-positiven und -negativen AS-Patienten stützt somit die Annahme, daß die Komplikation der AS durch eine Iritis auf ein zweites selbständiges "Iritisgen" auf dem gleichen Chromosom zurückzuführen ist. Klinische und serologische Daten erlauben ferner Rückschlüsse auf die Lage der drei Genorte zueinander. Hierbei erscheint es statthaft davon auszugehen, daß die in Rede stehenden Krankheitsgenorte wie in anderen, schon zuvor besprochenen Fällen, zwischen B- und D/DR-Genort angesiedelt sind. Da die reine AS häufiger als die Simultanerkrankung bei B27-negativen Patienten beobachtet wird, müssen der HLA-B-Locus sowie die für Iritis bzw. AS verantwortlichen Genorte in der Reihenfolge der Aufzählung auf dem kurzen Arm des C6-Chromosoms angesiedelt sein. Dabei ist das Iritis-Gen wesentlich näher als das AS-Gen am B-Locus zu lokalisieren, da die gemeinsame Übertragung beider Gene durch Crossing-over auf B 27-negative Chromosome viel seltener ist, als es die Frequenz von Simultanerkrankungen in Gegenwart von HLA-B 27 erwarten läßt. Aus dem Umstand, daß auch bei unserem relativ aussagekräftigen Patientenkollektiv in Analogie zu früheren Untersuchungen von

BRAUN (12) und RAFFOUX (45) eine D/DR-Assoziation der AS nicht belegt werden konnte, ist zu schließen, daß Iritis- wie AS-Genort in engster Nachbarschaft zum B-Locus angesiedelt sind.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß AS und Iritis zwei voneinander unabhängige B 27-assoziierte Krankheitsgene zur Grundlage haben, welche gelegentlich auf einem Chromosom vereint zu einer Simultanerkrankung Anlaß geben. Die Loci beider Krankheitsgene liegen distal, eng benachbart zum HLA-B-Genort auf dem kurzen Schenkel des C6-Chromosoms und können gemeinsam durch Crossing-over ihre Bindung an B 27 aufgeben und neue Bindungen eingehen. Der Iritis-Genort steht in engerer Beziehung zum B-Locus als der AS-Genort. So ist die Frequenz iritisbelasteter AS-Fälle in der B 27-negativen Gruppe signifikant niedriger als unter den B 27-positiven Patienten.

5.0 Zusammenfassung

BREWERTON (14) und SCHLOSSTEIN (54) setzen mit ihren grundlegenden Arbeiten über die Assoziation des HLA-B 27-Antigens zur AS eine Welle von Publikationen in Gang, die sich der Suche nach weiteren mit der AS assoziierten Histokompatibilitätsantigenen und der klinischen Erforschung dieser Erkrankung widmeten.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden HLA-B 27-positive und negative AS-Patienten bezüglich ihrer HLA-A,B,C und insbesondere D/DR-Antigene umfassend untersucht und ferner einer genauen Prüfung klinischer und röntgenologischer Parameter unterzogen. In klinischer Symptomatik, Krankheitsmanifestation und Verlauf sowie in der Geschlechtsverteilung und geschlechtsspezifischen Krankheitsausprägung wurden keine Unterschiede zwischen beiden Kollektiven ermittelt, so daß ein für beide Gruppen gleichermaßen wirkendes Bechterew-Krankheitsgen angenommen werden muß. Auch nach unseren Typisierungsergebnissen erscheint es als sehr wahrscheinlich, daß dieses Krankheitsgen sich in unmittelbarer Nähe zum HLA-B-Locus distal auf dem kurzen Schenkel des C6-Chromosoms befindet. Für das Auftreten einer Simultanerkrankung von AS und Iritis muß ein zwischen dem B- und AS-Genort liegendes Iritis-Gen angenommen werden, welches eine engere Bindung zum B-Locus als der AS-Genort aufweist. Bei der B 27-negativen AS wurden die Merkmale Bw 58 und Cw 7 gehäuft nachgewiesen. Eine Assoziation von D/DR-Antigenen zur AS konnte von uns nicht festgestellt werden. Es bleibt abzuwarten, ob zukünftige Studien mit verfeinerten und erweiterten Typisierungsmethoden in dieser Richtung neue Erkenntnisse bringen.

6.0 Tabellen

Tab. 1: Alter bei Diagnosestellung abhängig vom Geschlecht der AS-Patienten

Alter (Jahre)	männlich		weiblich		Alle Patienten	
	n	%	n	%	n	%
10 - 19	5	5,3	1	3,0	6	4,7
20 - 29	15	15,8	11	33,3	26	20,3
30 - 39	28	29,5	11	33,3	39	30,5
40 - 49	30	31,6	8	24,2	38	29,7
50 - 59	11	11,6	0	0	11	8,6
Ab 60	6	6,3	2	6,1	8	6,3
Zahl der Probanden	95	100,0	33	100,0	128	100,0

Tab. 2: Alter der AS-Patienten bei Diagnosestellung abhängig vom HLA-B 27-Nachweis

Alter (Jahre)	B 27					
	negativ		positiv		Alle Patienten	
	n	%	n	%	n	%
10 - 19	4	8,2	2	2,5	6	4,7
20 - 29	7	14,3	19	24,1	26	20,3
30 - 39	9	18,4	30	38,0	39	30,5
40 - 49	21	42,9	17	21,5	38	29,7
50 - 59	3	6,1	8	10,1	11	8,6
Ab 60	5	10,2	3	3,8	8	6,3
Zahl der Probanden	49	100,0	79	100,0	128	100,0

Tab. 3: Häufigkeit der einzelnen ROM-Kriterien abhängig vom Nachweis des B 27-Antigens bzw. vom Geschlecht der AS-Patienten

ROM-Kriterien	B 27 negativ		B 27 positiv		Alle Pat.		männlich		weiblich	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Steifigkeit LWS	24	49,0	51	64,6	75	58,6	56	58,9	19	57,6
Steifigkeit BWS	17	34,7	38	48,1	55	43,0	43	45,3	12	36,4
Verminderte LWS-Beweglichkeit	43	87,8	66	83,5	109	85,2	81	85,3	28	84,8
Verminderte Atembreite	20	40,8	32	40,5	52	40,6	41	43,2	11	33,3
Iritis	2	4,1	14	17,7	16	12,5	13	13,7	3	9,1
Sacroileitis	45	91,8	78	98,7	123	96,1	90	94,7	33	100,0
Zahl der Probanden	49	100,0	79	100,0	128	100,0	95	100,0	33	100,0

Tab. 4: Häufigkeit der Nebenkriterien abhängig vom Nachweis des B 27-Antigens bzw. vom Geschlecht der AS-Patienten

Nebenkriterien	B 27 negativ		B 27 positiv		Alle Pat.		männlich		weiblich	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tiefe Beckenschmerzen	18	36,7	44	55,7	62	48,4	42	44,2	20	60,6
Menell-Zeichen positiv	5	10,2	12	15,2	17	13,3	11	11,6	6	18,2
Schober eingeschränkt	35	71,4	47	59,5	82	64,1	58	61,1	24	72,7
Verminderte Vitalkapazität	22	44,9	31	39,2	53	41,4	45	47,4	8	24,2
Anämie	6	12,2	4	5,1	10	7,8	7	7,4	3	9,1
BGS-Erhöhung	31	63,3	56	70,9	87	68,0	60	63,2	27	81,8
Muskel-Atrophie	4	8,2	3	3,8	7	5,5	6	6,3	1	3,0
Zahl der Probanden	49	100,0	79	100,0	128	100,0	95	100,0	33	100,0

Tab. 5: Häufigkeit zusätzlicher Röntgenzeichen abhängig vom Nachweis des B 27-Antigens bzw. vom Geschlecht der AS-Patienten

Zusätzliche Röntgenzeichen	B 27 negativ		B 27 positiv		Alle Patienten		männlich		weiblich	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HWS-Beteiligung	6	12,2	9	11,4	15	11,7	12	12,6	3	9,1
BWS-Skoliose	1	2,0	2	2,5	3	2,3	3	3,2	0	0
BWS-Kyphose	4	8,2	12	15,2	16	12,5	13	13,7	3	9,1
LWS-Skoliose	4	8,2	5	6,3	9	7,0	4	4,2	5	15,2
Pfannendysplasie	4	8,2	14	17,7	18	14,1	11	11,6	7	21,2
Coxitis-Arthrose	9	18,4	6	7,6	15	11,7	10	10,5	5	15,2
Coxa Valga	4	8,2	16	20,3	20	15,6	13	13,7	7	21,2
Sklerose der Symphysenfuge	5	10,2	5	6,3	10	7,8	5	5,3	5	15,2
Gonarthrose-Itis	4	8,2	6	7,6	10	7,8	9	9,5	1	3,0
Kastenform der Wirbel	6	12,2	14	17,7	20	15,6	12	12,6	8	24,2

Fortsetzung:

Fortsetzung Tab. 5:

Zusätzliche Röntgenzeichen	B 27 negativ		B 27 positiv		Alle Patienten		männlich		weiblich	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Osteoporose	6	12,2	18	22,8	24	18,8	19	20,0	5	15,2
Syndesmophyten	20	40,8	30	38,0	50	39,1	40	42,1	10	30,3
Paraspinale Ossifikationen	4	8,2	15	19,0	19	14,8	15	15,8	4	12,1
Spondylose-Itis	8	16,3	10	12,7	18	14,1	11	11,6	7	21,2
Spondylarthrose-Itis	17	34,7	25	31,6	42	32,8	32	33,7	10	30,3
Keilwirbel	3	6,1	9	11,4	12	9,4	11	11,6	1	3,0
Periphere Arthritiden	2	4,1	11	13,9	13	10,2	12	12,6	1	3,0
Zahl der Probanden	49	100,0	79	100,0	128	100,0	95	100,0	33	100,0

Tab. 6: HLA-A-Antigenfrequenzen (X = 1 Blank)

Antigene	B 27-Negative Patienten		B 27-Positive Patienten		B 27-Positive Kontrollen		B 27-Negative Kontrollen		Alle Personen	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AX	4	16,7	7	16,7	7	15,9	27	31,4	45	23,0
A1	5	20,8	7	16,7	5	11,4	20	23,3	37	18,9
A2	9	37,5	25	59,5	29	65,9	40	46,5	103	52,6
A3	12	50,0	8	19,0	8	18,2	25	29,1	53	27,0
A9	0	0	0	0	0	0	1	1,2	1	0,5
A10	1	4,2	1	2,4	0	0	0	0	2	1,0
A11	1	4,2	3	7,1	5	11,4	8	9,3	17	8,7
A23	2	8,3	1	2,4	0	0	2	2,3	5	2,6
A24	3	12,5	9	21,4	9	20,5	15	17,4	36	18,4
A25	1	4,2	1	2,4	1	2,3	6	7,0	9	4,6
A26	1	4,2	6	14,3	6	13,6	6	7,0	19	9,7

Fortsetzung:

Fortsetzung Tab. 6:

Antigene	B 27-Negative Patienten		B 27-Positive Patienten		B 27-Positive Kontrollen		B 27-Negative Kontrollen		Alle Personen	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
A28	2	8,3	5	11,9	9	20,5	3	3,5	19	9,7
A29	1	4,2	4	9,5	0	0	3	3,5	8	4,1
A30	1	4,2	1	2,4	0	0	3	3,5	5	2,6
A31	2	8,3	2	4,8	3	6,8	5	5,8	12	6,1
A32	1	4,2	4	9,5	4	9,1	4	4,7	13	6,6
Aw33	2	8,3	0	0	2	4,5	3	3,5	7	3,6
Aw34	0	0	0	0	0	0	1	1,2	1	0,5
Zahl der Probanden	24	100,0	42	100,0	44	100,0	88	100,0	196	100,0

Tab. 7: HLA-B-Antigenfrequenzen (X = 1 Blank)

Antigene	B 27-Negative Patienten		B 27-Positive Patienten		B 27-Positive Kontrollen		B 27-Negative Kontrollen		Alle Personen	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
BX	4	16,7	4	9,5	2	4,5	25	29,1	35	17,9
B5	0	0	0	0	0	0	1	1,2	1	0,5
B7	6	25,0	3	7,1	7	15,9	15	17,4	31	15,8
B8	3	12,5	2	4,8	4	9,1	12	14,0	21	10,7
B13	2	8,3	2	4,8	0	0	8	9,3	12	6,1
B14	0	0	1	2,4	2	4,5	2	2,3	5	2,6
B15	0	0	0	0	0	0	3	3,5	3	1,5
B17	0	0	0	0	0	0	2	2,3	2	1,0
B18	2	8,3	3	7,1	2	4,5	5	5,8	12	6,1
B21	0	0	0	0	0	0	1	1,2	1	0,5

Fortsetzung:

Fortsetzung Tab. 7:

Antigene	B 27-Negative Patienten		B 27-Positive Patienten		B 27-Positive Kontrollen		B 27-Negative Kontrollen		Alle Personen	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bw22	0	0	0	0	0	0	1	1,2	1	0,5
B27	0	0	42	100,0	44	100,0	0	0	86	43,9
B35	4	16,7	5	11,9	7	15,9	16	18,6	32	16,3
B37	1	4,2	1	2,4	0	0	2	2,3	4	2,0
B38	0	0	0	0	2	4,5	4	4,7	6	3,1
B39	4	16,7	2	4,8	0	0	5	5,8	11	5,6
B40	0	0	0	0	0	0	4	4,7	4	2,0
Bw41	2	8,3	0	0	1	2,3	6	7,0	9	4,6
B44	1	4,2	5	11,9	3	6,8	18	20,9	27	13,8
B45	0	0	0	0	0	0	1	1,2	1	0,5
Bw47	0	0	0	0	0	0	1	1,2	1	0,5
B49	3	12,5	0	0	1	2,3	2	2,3	6	3,1

Fortsetzung:

Fortsetzung Tab. 7:

Antigene	B 27-Negative Patienten		B 27-Positive Patienten		B 27-Positive Kontrollen		B 27-Negative Kontrollen		Alle Personen	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
B 51	6	25,0	1	2,4	2	4,5	8	9,3	17	8,7
Bw52	1	4,2	0	0	0	0	0	0	1	0,5
Bw53	0	0	0	0	1	2,3	0	0	1	0,5
Bw55	1	4,2	2	4,8	1	2,3	2	2,3	6	3,1
Bw56	0	0	0	0	0	0	2	2,3	2	1,0
Bw57	0	0	2	4,8	0	0	5	5,8	7	3,6
Bw58	3	12,5	0	0	1	2,3	1	1,2	5	2,6
Bw60	2	8,3	4	9,5	1	2,3	2	2,3	9	4,6
Bw61	1	4,2	2	4,8	0	0	6	7,0	9	4,6
Bw62	2	8,3	2	4,8	7	15,9	9	10,5	20	10,2
Bw63	0	0	1	2,4	0	0	2	2,3	3	1,5
Bw79	0	0	0	0	0	0	1	1,2	1	0,5
Zahl der Probanden	24	100,0	42	100,0	44	100,0	86	100,0	196	100,0

Tab. 8: HLA-C-Antigenfrequenzen (X = 1 Blank, XX = 2 Blanks)

Antigene	B 27-Negative Patienten		B 27-Positive Patienten		B 27-Positive Kontrollen		B 27-Negative Kontrollen		Alle Personen	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
CwX	19	79,2	23	54,8	20	45,5	68	79,1	130	66,3
Cw1	0	0	11	26,2	10	22,7	5	5,8	26	13,3
Cw2	1	4,2	25	59,5	34	77,3	9	10,5	69	35,2
Cw3	7	29,2	9	21,4	12	27,3	19	22,1	47	24,0
Cw4	6	25,0	6	14,3	7	15,9	20	23,3	39	19,9
Cw5	3	12,5	3	7,1	1	2,3	9	10,5	16	8,2
Cw6	4	16,7	4	9,5	0	0	15	17,4	23	11,7
Cw7	7	29,2	3	7,1	4	9,1	9	10,5	23	11,7
CwXX	1	4,2	0	0	0	0	18	20,9	19	9,7
Zahl der Probanden	24	100,0	42	100,0	44	100,0	86	100,0	196	100,0

Tab. 9: HLA-DR-Antigenfrequenzen einschließlich der neuerdings als supertypisch erkannten Spezifitäten DRw52 und DRw53 (reduziertes Gesamtkollektiv = ( ))

Antigene	B 27-Negative Patienten		B 27-Positive Patienten		B 27-Positive Kontrollen		B 27-Negative Kontrollen		Alle Personen	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
DRX	5	20,8	10	23,8	7	15,9	31	36,0	53	27,0
DR1	3	12,5	15	35,7	19	43,2	16	18,6	53	27,0
DR2	8	33,3	17	40,5	16	36,4	15	17,4	56	28,6
DR3	7	29,2	4	9,5	8	18,2	17	19,8	36	18,4
DR4	8	33,3	8	19,0	11	25,0	21	24,4	48	24,5
DR5	10	41,7	13	31,0	13	29,5	24	27,9	60	30,6
DRw6	3	12,5	9	21,4	7	15,9	21	24,4	40	20,4
DR7	4	16,7	7	16,7	4	9,1	22	25,6	37	18,9
DRw8	0	0	0	0	1	2,3	3	3,5	4	2,0
DRw9	0	0	1	2,4	2	4,5	2	2,3	5	2,6
DRw52	(13)	(65)	(17)	(68)	(20)	(57)	(38)	(63)	(88)	(62,8)
DRw53	(8)	(40)	(7)	(28)	(10)	(28)	(19)	(32)	(44)	(31,4)
Zahl der Probanden	24 (20)	100,0 (100,0)	42 (25)	100,0 (100,0)	44 (35)	100,0 (100,0)	86 (60)	100,0 (100,0)	196 (140)	100,0 (100,0)

Tab. 10: HLA-DQ-Antigenfrequenzen (reduziertes Patientenkollektiv)

Antigene	B 27-Negative Patienten		B 27-Positive Patienten		B 27-Positive Kontrollen		B 27-Negative Kontrollen		Alle Personen	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
DQw1	12	60,0	18	72,0	25	71,0	39	65,0	94	67,1
DQw3	6	30,0	14	56,0	19	54,0	17	28,0	56	40,0
Zahl der Probanden	20	100,0	25	100,0	35	100,0	60	100,0	140	100,0

7.0 LITERATUR

1. ALBERT, E.D.
   SCHOLZ, S.
   The biology of the major histocompatibility complex in man.
   Behring Inst. Mitt. 62: 21 - 52 (1978)

2. ALBERT, E.D.
   SCHOLZ, S.
   KUNTZ, B.
   GROSSE-WILDE, H.
   RITTNER, C.
   NETZEL, B.
   ANDREAS, A.
   McNICHOLAS, A.
   SCHIESSL, B.
   WETZMÜLLER, H.
   B-cell-specific alloantigens in recombinant families.
   Transplant. Proc. 9: 431 - 433 (1977)

3. ARNETT, F.C.
   HOCHBERG, M.C.
   BIAS, W.B.
   HLA-C-locus antigens in HLA-B 27 associated anthritis.
   Anthr. Rheumat. 21: 885 - 888 (1978)

4. BAUR, M.P.
   DANILOVS, J.A.
   Population analysis of HLA-A,B,C, DR, and other genetic markers.
   Histocompatibility Testing 1980: 955 - 993
   Munksgaard, Copenhagen

5. BAUR, M.P.
   DANILOVS, J.A.
   Reference tables of two and three-locus haplotype frequencies for HLA-A,B,C,DR,BF, and GLO.
   Histocompatibility Testing 1980: 994 - 1210
   Munksgaard, Copenhagen

6. BENACERRAF, B.
   Immune response genes (editorial).
   Scand. J. Immunol. 3: 381 - 386 (1974)

7. BENNETT, P.H.
BURCH, T.A.
The epidemiological diagnosis of ankylosing spondylitis.
In: Population studies of the rheumatic disease by Bennett, P.H. and Wood, P.H.N. Proc. 3rd Int. Symp. New York 1966. Exerpta Medica Foundation, Amsterdam 1968: 305 - 312

8. BERG-LOONEN, van den P.M.
DEKKER-SAEYS, A.J.
MEUWISSEN, S.G.M.
NIJENHUIS, L.E.
Histocompatibility antigens and other markers in ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease.
J. Rheumatol. Supp. 3,4: 57 - 59 (1977)

9. BERTRAMS, J.
HLA and disease association.
Behring Inst. Mitt. 62: 69 - 92

10. BERTRAMS, J.
Zusammenhänge zwischen genetischen Faktoren und rheumatischen Erkrankungen.
Rheuma Forum 10: 33 - 42 (1980)
Braun-GmbH, Karlsruhe

11. BLÉCOURT, de J.J.
533 patients with ankylosing spondylitis, seen and followed in the period 1948 to 1971.
Ann. Rheum. Dis. 32: 383 - 385 (1973)

12. BRAUN, W.E.
DEJELO, C.L.
CLOUGH, J.D.
BECK, K.A.
SCHACTER, B.Z.
KHAN, M.A.
No association of known DR antigens with ankylosing spondylitis.
New Engl. J. Med. 298: 744 - 745 (1978)

13. BREWERTON, D.A.
HL-A 27 and acute anterior uveitis. Ann. Rheum. Dis. Supp. 34: 33 - 35 (1975)

14. BREWERTON, D.A.
CAFFREY, M.
HART, F.D.
JAMES, D.C.O.
NICHOLLS, A.
STURROCK, R.D.
Ankylosing spondylitis and HL-A 27. Lancet 1: 904 - 907 (1973)

15. BREWERTON, D.A.
CAFFREY, M.
NICHOLLS, A.
WALTERS, D.
JAMES, D.C.O.
Acute anterior uveitis and HL-A 27. Lancet 2: 994 - 996 (1973)

16. BREWERTON, D.A.
CAFFREY, M.
NICHOLLS, A.
WALTERS, D.
OATES, J.K.
JAMES, D.C.O.
Reiter's disease and HL-A 27. Lancet 2: 996 - 998 (1973)

17. BREWERTON, D.A.
JAMES, D.C.O.
The histokompatibility antigen (HL-A 27) and disease. Sem. Arthr. Rheum. 4: 191 - 207 (1975)

18. CALIN, A.
FRIES, J.F.
Striking prevalence of ankylosing spondylitis in "healthy" W 27 positive males and females. New Engl. J. Med. 293: 835 - 839 (1975)

19. CHRISTIANSEN, F.T.
OWEN, E.T.
DAWKINS, R.L.
HANRAHAN, P.
Symptoms and signs among relatives of patients with HLA-B 27 ankylosing spondylitis.
J. Rheumatol. Supp. 3,4: 11 - 17 (1977)

20. DANEO, V.
MIGONE, N.
MODENA, V.
BIANCHI, S.D.
ALFIERI, G.
DIOTALLEVI, P.
CARBONARA, A.O.
PIAZZA, A.
Family studies and HLA typing in ankylosing spondylitis and sacroiliitis.
J. Rheumatol. Supp. 3,4: 5 - 10 (1977)

21. DAWKINS, R.L.
HAMMOND, M.G.
FUENFHAUSEN, O.
BETUEL, H.
LAURENTACI, G.
BARNARD, J.M.
STASTNY, P.
BRAUN, W.
HLA and disease: ankylosing spondylitis. Histocompatibility Testing 1977: 220, Munksgaard, Copenhagen

22. DICK, H.M.
STURROCK, R.D.
DICK, W.C.
BUCHANAN, W.W.
Inheritance of ankylosing spondylitis and HLA antigen W27.
Lancet 2: 24 - 25 (1974)

23. DICK, H.M.
STURROCK, R.D.
GOEL, G.K.
HENDERSON, N.
CANESI, B.
ROONEY, P.J.
DICK, W.C.
BUCHANAN, A.W.
The association between HL-A antigens, ankylosing spondylitis and sacro-iliitis.
Tissue antigens 5: 26 - 32 (1975)

24. DUQUESNOY, R.J.
KOZIN, F.
RODEY, G.E.
High prevalence of HLA-B 27, Cw1 and in patients with seronegative spondylarthritis.
Tissue Antigens 12: 58 - 62 (1978)

25. EBRINGER, R.W.
CAWDELL, D.R.
COWLING, P.
EBRINGER, A.
Sequential studies in ankylosing spondylitis.
Ann. Rheum. Dis. 37: 146 - 151 (1978)

26. GERBER, N.
AMBROSINI, G.C.
BÖNI, A.
FEHR, K.
WAGENHÄUSER, F.J.
Spondylitis ankylosans (Bechterew) und Gewebsantigen HLA-B 27.
Z. Rheumatol. 36: 224 - 229 (1977)

27. GOFTON, J.P.
BENNETT, P.H.
BREMNER, J.M.
BYWATERS, E.G.L.
CALABRO, J.J.
McEWEN, C.
MARTEL, W.
Report from the subcommittee on diagnostic criteria for ankylosing spondylitis.
In: Population studies of the rheumatic disease by Bennett, P.H. and Wood, P.H.N., Proc. 3rd Int. Symp. New York 1966. Exerpta Medica Foundation, Amsterdam 1966: 314 - 316

28. HILL, H.F.H.
HILL, A.G.S.
BODMER, J.G.
Clinical diagnosis of ankylosing spondylitis in women and relation to presence of HLA-B 27.
Ann. Rheum. Dis. 35: 267 - 270 (1976)

29. KELLGREN, J.H.
Diagnostic criteria for population studies.
Bull. Rheum. Dis. 13: 291 - 292 (1962)

30. KELLGREN, J.H.
The epidemoology of rheumatic diseases.
Ann. Rheum. Dis. 23: 109 - 122 (1964)

31. KEMPLE, K.
BLUESTONE, R.
The histocompatiblity complex and rheumatic disease.
Med. Clin. N. Amer. 61: 331 - 345 (1977)

32. KEMPLE, K.
GATTI, R.A.
LEIBOLD, W.
KLINENBERG, J.
BLUESTONE, R.
HLA-D locus typing in ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. Arthr. Rheumat. 22: 371 - 375 (1979)

33. KAHN, M.A.
KUSHNER, I.
BRAUN, W.E.
Comparison of clinical features in HLA-B 27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. Arthr. Rheumat. 20: 909 - 912 (1977)

34. KAHN, M.A.
KUSHNER, I.
BRAUN, W.E.
B 27-negative HLA - Bw 16 in ankylosing sponylitis. Lancet 1: 1370 - 1371 (1978)

35. LAMM, L.U.
CULLEN, P.
EDWARDS, J.H.
LEEUWEN, van A.
LARSEN, B.
CANN, H.
THOMPSON, J.
ALBERT, E.
MONK, K.
RICHARDS, S.
BODMER, W.F.
Family analysis. Report of the 7th international histocompatibility workshop and conference. Histocompatibility Testing 1977: 279 - 293 Munksgaard, Copenhagen

36. LINDEN, van der J.MJ.P.
DE CEULAER, K.
ROMUNDE, van L.K.J.
CATS, A.
Ankloysing spondylitis without HLA B 27. J. Rheumatol. Supp. 3,4: 54 - 56 (1977)

37. McDEVITT, H.O.
BENACERRAF, B.
Genetic control of specific immune responses. Adv. Immunol. 11: 31 - 74 (1969)

38. McDEVITT, H.O.
BODMER, W.J.
HL-A, immune-response genes, and disease. Lancet 1: 1269 - 1275 (1974)

39. McDEVITT, H.O.
DEAK, B.D.
SHREFFLER, D.C.
KLEIN, J.
STIMPFLING, J.H.
SNELL, G.D.
Genetic control of the immune response: mapping of the IR-1 locus.
J. exp. Med. 135: 1259 - 1278 (1972)

40. MÖLLER, E.
OLHAGEN, B.
Studies on the major histocompatibility system in patients with ankylosing spondylitis.
Tissue Antigens 6: 237 - 246 (1975)

41. MORLING, N.
JAKOBSEN, B.K.
PLATZ, P.
RYDER, L.P.
SVEJGAARD, A.
THOMSEN, M.
Correlations between HLA-D/DR associated primed lymphocyte typing (PLT) defined DP-antigens, HLA-D and HLA-DR antigens.
Tissue Antigens 17: 421 - 427 (1981)

42. MORLING, N.
JAKOBSEN, B.K.
RYDER, L.P.
SVEJGAARD, A.
THOMSEN, M.
Typing for HLA-D/DR associated DP-antigens with the primed lymphocyte typing (PLT) technique.
Tissue Antigens 15: 471 - 482 (1980)

43. NIKBIN, B.
BREWERTON, D.A.
JAMES, D.C.O.
HOBBS, J.A.
Diminished mixed lymphocyte reaction in ankylosing spondylitis, relatives, and normal individuals all with HL-A27.
Ann. Rheum. Dis. 35: 37 - 39 (1976)

44. OMENN, G.S.
Genetics of rheumatic diseases.
Arthr. Rheumat. 20: 473 - 483 (1977a)

45. RAFFOUX, C.
FAURE, G.
NETTER, P.
STREIFF, F.
POUREL, J.
GAUCHER, A.
No association of known DRw antigens with ankylosing spondylitis.
Arthr. Rheumat. 21,2: 997 (1978)

46. RAMER, S.
BLUESTONE, R.
Colitic arthropathies.
Postgrad. Med. 61: 141 - 147 (1977)

47. ROOD, van J.J.
HOOFF, van J.P.
KEUNING, J.J.
Disease predisposition, immune responsiveness and the fine structure of the HL-A supergene.
Transplant. Rev. 22: 75 - 104 (1975)

48. ROOD, van J.J.
LEEUWEN, van A.
Simultaneous detection of two cell populations by two-colour fluorescence and application of B-cell determinants.
Nature 262: 795 - 797 (1976)

49. ROY, R.
HEBERT, J.
LATULIPPE, Lo.
LATULIPPE, Lu.
Possible association between HLA-D locus and ankylosing spondylitis.
Arthr. Rheumat. 22: 94 - 95 (1979)

50. RUSSELL, A.S.
LENTLE, B.C.
SCHLAUT, J.
Radiologic and scintiscan findings in HLA-B 27 negative patients with ankylosing spondylitis.
J. Rheumatol. 3: 321 - 323 (1976)

51. RUSSEL, A.S.
SCHLAUT, J.
PERCY, J.S.
DOSSETOR, J.B.
HL-A (transplantation) antigens in ankylosing spondylitis and crohn's disease.
J. Rheumatol. 1: 203 - 209 (1974)

52. SACHS, J.A.
STERIOFF, S.
ROBINETTE, M.
WOLF, E.
CURRY, H.L.F.
FESTENSTEIN, H.
Ankylosing spondylitis and the major histocompatibility system.
Tissue Antigens 5: 120 - 127 (1975)

53. SCHARF, J.
MILLER, B.
SCHARF, J.
ZONIS, S.
NAHIR, M.
GIDONI, O.
BARZILAI, A.
HL-A 27 antigen associated with uveitis and ankylosing spondylitis in a family.
Amer. J. Ophthal. 82: 139 - 140 (1976)

54. SCHLOSSTEIN, L.
TERASAKI, P.I.
BLUESTONE, R.
PEARSON, C.M.
High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis.
New Engl. J. Med. 288: 704 - 706 (1973)

55. STASTNY, P.
BALL, E.J.
DRY, P.
NUNEZ, G.
The human immune response region (HLA-D) and disease susceptibility.
Immunol. Rev. 70: 113 - 153 (1983)

56. STURROCK, R.D.
DICK, H.M.
HENDERSON, N.
DICK, W.C.
Family studies in ankylosing spondylitis.
Ann. Rheum. Dis. Supp 1,34: 39 - 41 (1975)

57. SVEJGAARD, A.
JERSILD, C.
NIELSEN, L.S.
BODMER, W.F.
HL-A antigens and disease: statistical and genetical considerations.
Tissue Antigens 4: 95 - 105 (1974)

58. SVEJGAARD, A.
PLATZ, P.
RYDER, L.P.
HLA and disease 1982 - a survey.
Immunol. Rev. 70: 193- 218 (1983)

59. SVEJGAARD, A.
PLATZ, P.
RYDER, L.P.
NIELSEN, L.S.
THOMSEN, M.
HL-A and disease association - a survey.
Transplant. Rev. 22: 3 - 43 (1975)

60. SVEJGAARD, A.
RYDER, L.P.
Association between HLA and disease. In: HLA and Disease by Dausset, J. and Svejgaard, A., Munksgaard, Copenhagen: 46 - 71 (1977)

61. TERASAKI, P.I.
McCLELLAND, J.D.
Microdroplet assay of human serum cytotoxins.
Nature 204: 998 - 1000 (1964)

62. TRUOG, P.
STEIGER, U.
CONTU, L.
GALFRE, G.
TRUCCO, M.
BERNOCO, D.
BERNOCO, M.
BIRGEN, I.
DOLIVO, P.
CEPPELLINI, R.
Ankylosing spondylitis (AS): a population and family study using HL-A serology and MLR. Histocompatibility Testing 1975: 788 - 796
Munksgaard, Copenhagen

63. WEE, S.L.
DAYMOND, T.J.
Diminished mixed lymphocyte response in ankylosing spondylitis.
Tissue Antigens 11: 409 - 417 (1978)

64. WOODROW, J.C.
EASTMOND, C.J.
HLA B 27 and the genetics of ankylosing spondylitis.
Ann. Rheum. Dis. 37: 504 - 509 (1978)

8.0 Lebenslauf

Geboren am 31. August 1950 in Berlin-Wilmersdorf.
Grundschule von 1957 bis 1963.
Abitur am Rheingau-Gymnasium in Berlin-Friedenau 1971.

Von 1971 bis 1972 Tätigkeit als Pflegehelfer im Hubertus- und im Albrecht-Achilles-Krankenhaus Berlin.
Von 1972 bis 1973 Studium der Physik an der Freien Universität Berlin.
Von 1973 bis 1974 Ausbildung zum radiologisch-technischen Assistenten an der Landeslehranstalt Berlin.
Ab 1974 Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin.
Von1979 bis 1980 Student im Praktischen Jahr.
Im März 1981 Ärztliche Prüfung in Berlin.
Am 7. April 1981 Ärztliche Approbation.

Ab Oktober 1981 erste Assistenzarztstelle in der Chirurgischen Abteilung des Elisabeth-Krankenhauses in Berlin-Tiergarten.
Von Februar 1983 bis Oktober 1984 Assistenzarzt in der Inneren Abteilung des Elisabeth-Krankenhauses in Berlin-Tiergarten.
Seit November 1984 Vorbereitungsassistent in Allgemeinarztpraxis, Weiterbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin.

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Immo Hoppe danke ich für die Überlassung des Themas und für viele Anregungen sowie für seine Hilfe bei der Erstellung der Arbeit.

Herrn Dr. med. Reinhard Malchus danke ich für seine ausdauernde Bereitschaft zur fachlichen Diskussion und für viele Ratschläge und Hilfen bei der Planung und Ausführung der Versuche.

Den Assistentinnen der Gewebetypisierung, Frau Regina Kohlhaus, Frau Hannelore Lautner, Frau Christine Gliesche und Frau Gisela Diederich, danke ich für ihre stete Hilfe bei der Gewinnung von Labordaten.